Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann

Eine neue Erklärung der Schwangerschaftstoxikosen

(Nephropathie durch Untergang der Intraplazentaren Barriere)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Erich Mühe
aus Bad Windsheim

1966

D 29

1966 № 155

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Bünte

Dekan: Professor Dr. Dr. G. Steinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1966

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 139, 770—780 (1965)

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. G. HEGEMANN)

Untersuchungen der Placenta — dem Modell eines Homotransplantates: Nephritis nach Injektion von Antikörpern gegen die homologe Placenta*

Von

E. MÜHE und H. BÜNTE

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 9. April 1965)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK LEIDEN

* Herrn Professor Dr. C. KAUFMANN zu seinem 65. Geburtstag gewidmet.

Die Placenta ist ein Homoiotransplantat, welches, im Gegensatz zu den Erfahrungen der experimentellen Transplantation, im Organismus der Mutter keine Abwehrreaktion hervorruft. Die antigenetische Wirksamkeit von Placentagewebe konnte unter experimentellen Bedingungen bewiesen werden[9,13]. Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, daß Placenta und Niere zumindest ein gemeinsames Antigen besitzen[19]. So ließen sich durch Injektion von *heterologen* Antiplacentaseren bei verschiedenen Tierarten akute Glomerulonephritiden erzeugen[1,13]. STEBLAY[18] sensibilisierte Schafe gegen menschliche Placenta oder Niere. Die markierten heterologen Antikörperseren reagierten kreuzweise mit den beiden Organen.

Ziel unserer Untersuchungen war es, bei genetisch exakt definierten Mäuseinzuchtstämmen durch Sensibilisierung mit *homologem* Trophoblast Antiplacenta-Antikörper zu erzeugen und deren Reaktion mit homologen Mäusenieren zu studieren. Damit soll die Frage der Entstehung der Nephropathie bei genuinen Schwangerschaftstoxikosen weitergetrieben werden.

I. Versuchsanordnung

Reinerbige männliche Inzuchtmäuse des Stammes A/J wurden mit weiblichen Inzuchtmäusen des Stammes C 57 Bl (6 J HAN) gekreuzt.

Die F_1 hybriden, einander isologen C 57 $\times$ A Placenten wurden 4—1 Tage vor dem errechneten Niederkunftstermin operativ unter sterilen Kautelen gewonnen und makroskopisch von anhaftenden Membranen befreit. Blutbestandteile wurden nach Zerschneiden der Placenten in reiskorngroße Stücke durch viermaliges Waschen in

physiologischer NaCl-Lösung entfernt. Bis zum Gebrauch innerhalb von 1—5 Tagen wurde das Material bei —17 bis —20° C gelagert.

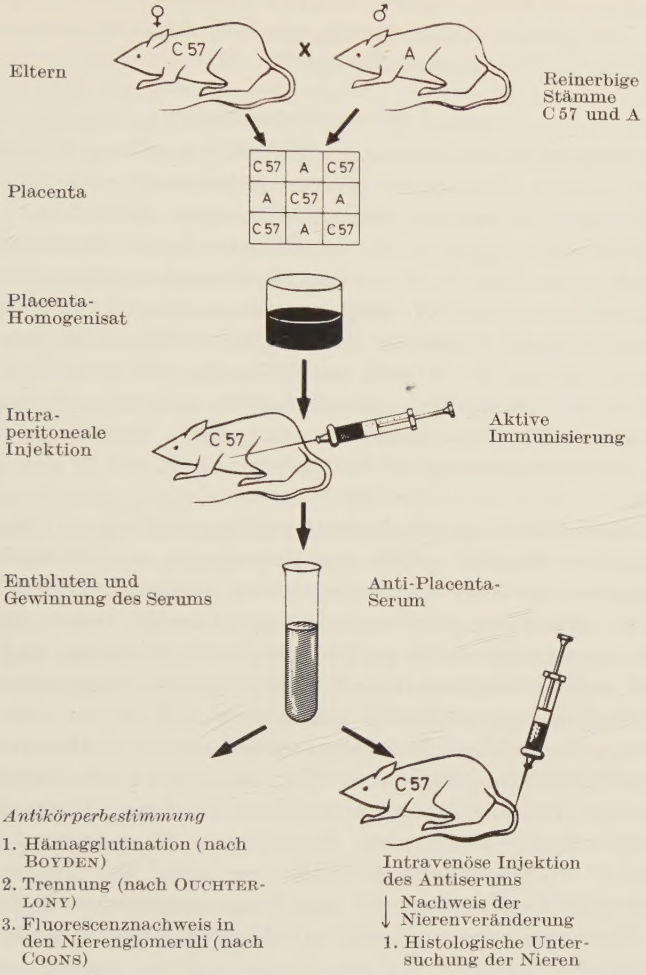

Abb. 1. Versuchsanordnung

Die *Homogenisierung* erfolgte mit dem Ultra-Turrax im Eiswasserbad. Vor dem Einstellen der endgültigen Homogenatkonzentration wurde Freundsches Adjuvans complete zu gleichen Teilen zugesetzt.

Zur *Sensibilisierung* erhielten 30 weibliche und 5 männliche Mäuse des Stammes C 57 dreimal pro Woche 0,5 ml 10%iger C 57 × A Placentasuspension intraperitoneal injiziert. Nach der neunten Injektion wurde die Konzentration auf 15% erhöht. Insgesamt erfolgten 12 Injektionen im Verlauf von 4 Wochen (0,5 g Placenta pro Tier).

Von 35 Mäusen starben 7 während der Sensibilisierung, was auf die toxische Wirkung des Adjuvans zurückgeführt wird. Das Serum wurde 5 Tage nach der letzten Injektion durch Entbluten der Tiere gewonnen und für die *passive Immunisierung* weiterer sechs Versuchstiere verwendet (Abb. 1, Versuchsanordnung).

II. Untersuchungsmethoden

1. Antikörpertiterbestimmung. Die Höhe der Antikörperbildung wurde durch die passive Hämagglutination nach Boyden[2] bestimmt. Frisches durch Rühren defibriniertes Hammelblut wurde dreimal mit physiologischer NaCl-Lösung gewaschen, der Überstand nach Zentrifugieren für jeweils 5 min bei 3500 U verworfen. Die Hammelerythrocyten wurden mit physiologischer NaCl-Lösung zu einer 2,5%igen Suspension verdünnt, anschließend zu gleichen Teilen mit 1:40000 verdünnter Tanninlösung versetzt und für 20 min bei 37° C inkubiert. Die Erythrocyten wurden wieder gewaschen, abzentrifugiert und mit physiologischer NaCl-Lösung auf 2,5% Suspension eingestellt. Jeweils 10 ml dieser Suspension wurden mit 0,2 ml Antigen vermischt und 20 min bei 37° C bebrütet.

Die Gewebe wurden zur *Antigenherstellung* mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. Danach wurde das Homogenat von Partikeln durch Zentrifugieren bei 7500 U/min für 15 min abgetrennt, der Überstand insgesamt viermal dem gleichen Prozeß unterworfen. Durch zweimaliges Waschen wurden die nicht an die Hammelerythrocyten angelagerten Antigene entfernt, der Bodensatz auf die vorgelegte Menge mit physiologischer NaCl-Lösung aufgefüllt und jeweils 0,25 ml zu jeder Serumverdünnung einpipettiert. Das Serum wurde vor der Titration im Wasserbad bei 56° C für 30 min inaktiviert. Der Anfangswert jeder Verdünnungsreihe betrug 0,25 ml Antikörperserum plus 0,25 ml der 2,5%igen Hammelerythrocyten-Antigensuspension. Die Titer wurden gegen C 57 × A-Placenta, C 57-Nieren und A-Nieren bestimmt. Zur *Antigenkontrolle* wurde je eine Verdünnungsreihe mit Hammelerythrocyten ohne angelagerte Organantigene, zur *Serumkontrolle* je eine Reaktion ohne Serum angesetzt.

2. Trennung der Antikörper. Eine Trennung der Antikörper erfolgte mit der Methode der Agardoppeldiffusion nach Ouchterlony[10–12]. Zur *Herstellung* einer 3%igen Agarpufferlösung wurden 9 g Spezialagar (Noble) plus 150 ml Aqua dest. für 5 min bei 80° C im Wasserbad erhitzt, anschließend 99,6 ml Pufferlösung und 50,4 ml Aqua dest. zugefügt und bei 100° solange erhitzt, bis keine Trübung mehr nachweisbar war.

Herstellung des Puffers: Veronal 4,98 g, Na-Veronal 3,53 g, Ca-Lactat 4,6 g, Aqua dest. ad 3 l.

Der noch flüssige Agar wurde in Petrischalen in 4 mm Stärke ausgegossen. Nach dem Erstarren konnten Löcher zur Aufnahme der verschiedenen Antigene (C 57 × A-Placenten, C 57-Nieren, A-Nieren, C 57-Leber, A-Leber und C 57 × A-Feten) eingestanzt werden.

Kontrollpräcipitationen des Antikörperserums gegen A Mäuse-Vollblut und gegen Hammelerythrocyten wurden ebenso wie Kontrollen nach vorheriger Absorbtion des Serums an A Mäuse-Erythrocyten angesetzt. Eine weitere Kontrolle mit Normalserum gegen alle verwendeten Antigene wurde zusätzlich angeschlossen.

Nach vollständiger Ausbildung der Präcipitationslinien erfolgte deren Färbung mit Amidoschwarz nach Götz, Berg u. Scheiffarth[6].

3. Die Darstellung der Ablagerung der Antikörper an der Niere. Die Antiplacenta-Antikörper wurden nach der Methode von Coons[3,5] mit Fluoresceinisothiocyanat konjugiert und der Ort der Antigen-Antikörperbindung an der frisch entnommenen Niere im Fluorescenzmikroskop fotografiert. Dazu wurden die *Globuline* durch Dialyse für 12 Std bei 4° C gegen halbgesättigte Ammoniumsulfatlösung ausgefällt. Durch Abzentrifugieren in der Kühlzentrifuge für 10 min bei 10000 U wurden die Globuline isoliert und der die Serumalbumine enthaltende Überstand weggegossen. Die Globuline konnten mit physiologischer NaCl-Lösung gelöst und durch Dialyse gegen physiologische NaCl-Lösung mit Na_2-HPO_4-Puffer nach Sörensen, bei 4° C die Ammoniumionen entfernt werden.

Mit Hilfe der Biuret-Methode nach Weichselbaum wurde der *Eiweißgehalt* quantitativ bestimmt und pro Milligramm Protein 0,01 mg Fluoresceinisothiocyanat zugegeben. Zur *Konjugation* an den Farbstoff wurden die Globuline mit Pufferlösung in eine Petrischale gegeben und für 12 Std bei 4° C auf dem Rührmagneten vermischt.

Herstellung des Puffers: 30 ml 0,5 m $NaHCO_3$ ad 0,5 m Na_2CO_3 bis pH 9, 100 ml physiologische NaCl-Lösung, 20 ml Aceton.

Der ungebundene Farbstoff wurde durch Dialyse gegen wiederholt gewechselte, mit Na_2HPO_4 gepufferte Kochsalzlösung auf dem Rührmagneten bei 4° C entfernt. Die Salzlösung mußte alle 12 Std gewechselt werden, bis kein Farbstoff mehr in Lösung ging. Die *Reinigung* des markierten Serums von Substanzen, die mit normalen Gewebekomponenten reagieren, erfolgte an der DEAE-Cellulosesäule nach der Vorschrift von Goldstein, Slizys u. Chase[8].

Gleichzeitig wurden im Cryostaten Nieren- und Placenta-*Gefrierschnitte* von 10 μ Dicke hergestellt, in Methanol fixiert und vor Gebrauch am nächsten Tag für 30 min gewässert.

Zur *Antigen-Antikörper-Reaktion* wurde das Globulin-Fluorescein-Conjugat für 15 min bei Zimmertemperatur auf die Schnitte gebracht. Die nicht gebundenen Globuline konnten durch Waschen in zweimal gewechselter physiologischer NaCl-Lösung entfernt werden.

Die an die C 57-Nierenschnitte gebundenen markierten Antiplacenta-Antikörper wurden im Fluorescenzmikroskop beobachtet und fotografiert.

Kontrollen mit A-Niere und C 57 × A-Placenten sowie mit fluoreszeiertem C 57-Normalserum liefen parallel.

4. Die Prüfung des C 57-Antiplacentaserums auf nephrotoxische Eigenschaften erfolgte an sechs isologen Mäusen des Stammes C57. Ihnen wurde an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,1 ml Antikörperserum in die Schwanzvene injiziert, so erfolgte eine *passive Immunisierung*. Zur *Kontrolle* erhielten zehn Mäuse des Stammes A viermal 0,2 ml Eigenserum. Alle Tiere wurden in der 3. Woche nach der Serumgabe getötet, die Nieren in Formol fixiert, mit Hämatoxylin-Eosin nach van Gieson und nach Goldner gefärbt.

Ergebnisse

1. Ergebnisse der Antikörpertiterbestimmung nach Boyden. Die *Titerhöhe* des Antiplacenta-Antikörperserums gegen C 57 × A-Placentaantigene betrug 1:128. Der Titer gegen C 57-Nieren und gegen A-Nieren

Tabelle. *Antiplacenta-Antikörper-Titerbestimmung nach* Boyden. Die Reaktionen sind alle positiv, die Kontrollreaktionen negativ

Reaktion	Titer
Antikörperserum gegen an Hammelerythrocyten angelagerte C57 × A-Placentaantigene	1 : 128
Antikörperserum gegen an Hammelerythrocyten angelagerte A-Nierenantigene	1 : 64
Antikörperserum gegen an Hammelerythrocyten angelagerte C57-Nierenantigene	1 : 64
Kontrollreaktion	**Titer**
1. *Antigenkontrollen:*	
A × C57-Placenta + Hammelerythrocyten + physiologische Kochsalzlösung	negativ
A-Niere + Hammelerythrocyten + physiologische Kochsalzlösung	negativ
C57-Niere + Hammelerythrocyten + physiologische Kochsalzlösung	negativ
2. *Serumkontrolle:*	
Antiplacenta-Antikörperserum gegen Hammelerythrocyten	negativ (1 : 4)

erreichte jeweils 1:64. Die *Antigenkontrollen* verliefen alle negativ, die *Serumkontrollen* ergaben einen als negativ zu bewertenden Titer von 1:4 (Tabelle 1).

2. Ergebnisse der Agardoppeldiffusion nach Ouchterlony. Die Agardoppeldiffusion bestätigte die Ergebnisse der Methode nach Boyden.

Die Präcipitationslinien waren nach 4 Tagen bei gleichmäßiger Zimmertemperatur gut sichtbar ausgeprägt (Abb. 2). Es zeigten sich auf den Diffusionsstrecken zwischen Antiplacenta-Antikörperserum gegen C 57 × A-Placenten, C 57-Nieren, A-Nieren, C 57-Leber, A-Leber und C 57 × A-Feten jeweils zwei Linien, die alle in Übereckverbindungen ineinander übergingen. Als Besonderheit wurde auf der Diffusionsstrecke gegen C 57 × A-Placenten eine weitere dritte Linie, zentral von den anderen Linien, ausgebildet.

Die *Kontrollpräcipitationsversuche* des Antikörperserums gegen A-Mäusevollblut und gegen Hammelerythrocyten waren negativ. Eine zur Kontrolle ausgeführte Absorption der Antiplacenta-Antikörper an A-Mäuse-Erythrocyten oder A-Mäusevollblut verlief negativ. Die anschließende Reaktion gegen die untersuchten Organantigene war wie im Hauptversuch positiv. Eine weitere Kontrolle mit C 57-Normalserum gegen alle untersuchten Organantigene verlief negativ.

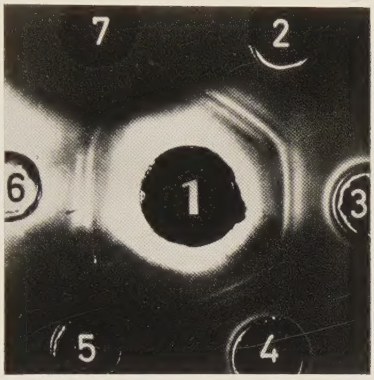

Abb. 2. Agardoppeldiffusion nach Ouchterlony. Auf den Diffusionsstrecken des C 57-Antiplacentaserums gegen C 57 × A-Placenten, C 57-Nieren, A-Nieren und C 57 × A-Feten bildeten sich jeweils zwei Präcipitationslinien aus, die alle in Übereckverbindungen ineinander übergehen. Gegen die Placenta ist eine weitere dritte Linie zu beobachten. Die Kontrollreaktion des Serums gegen Hammelerythrocyten und A-Mäuseblut führte nicht zur Ausbildung von Präcipitationslinien. *1* Antiplacentaserum gegen: *2* C 57 × A-Placenten; *3* C 57-Nieren; *4* A-Nieren; *5* Hammelerythrocyten; *6* C 57 × A-Feten; *7* A-Mäusevollblut

3. Ergebnisse der Fluorescein-Konjugation nach Coons. Die Antiplacenta-Antikörper wurden mit Fluoresceinisothiocyanat konjugiert und mit C 57 × A-Placenta und C 57-Nieren zur Reaktion gebracht. Bei Betrachtung im Fluorescenzmikroskop zeigte sich eine gut ausgeprägte Fluorescenz des fetalen Teils der Placenta sowie der Glomerulumschlingen der C 57-Nieren (Abb. 3). Die *Kontrolle* mit markiertem C 57-Normalserum zeigte keine Reaktion mit den Organschnitten (Abb. 4).

4. Ergebnisse der histologischen Nierenuntersuchung. An den Nieren aller 28 gegen C 57 × A-Placenta aktiv immunisierten C 57-Mäuse sowie an den Nieren der 6 passiv immunisierten C 57-Mäuse zeigten sich in allen Fällen und allen Färbemethoden die gleichen Veränderungen (Abb. 5 u. 6). Es imponierte in steter Gleichförmigkeit sowohl unter den verschiedenen Glomerula als auch innerhalb eines Glomerulums eine *Schwellung der Capillarwände* und hochgradige *Einengung der Lumina*, die nur *wenige Erythrocyten* enthielten. Die Schlingen waren miteinander verbacken, die *Kapselräume beinahe völlig ausgefüllt*. Es handelte sich um eine *akute*

Abb. 3. C 57-Niere nach der Reaktion mit fluoresceinmarkierten Anti-C 57 × A-Placenta-antikörpern. Die weißen Punkte in den Glomeruli entsprechen den Antiplacenta-Antikörpern (Vergr. 1:125)

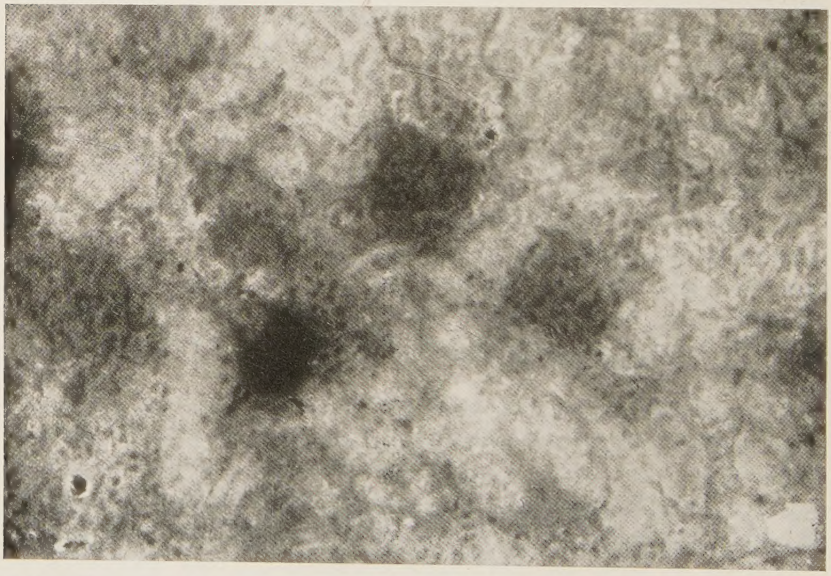

Abb. 4. Kontrollversuch: C 57-Niere nach der Reaktion mit fluoresceinmarkiertem C 57-Normalserum. Eine spezifische Fluorescenz ist nicht vorhanden. Eine geringe Autofluorescenz der Tubuli brachte die Glomeruli als schwarze Flecke zur Darstellung (Vergr. 1:125)

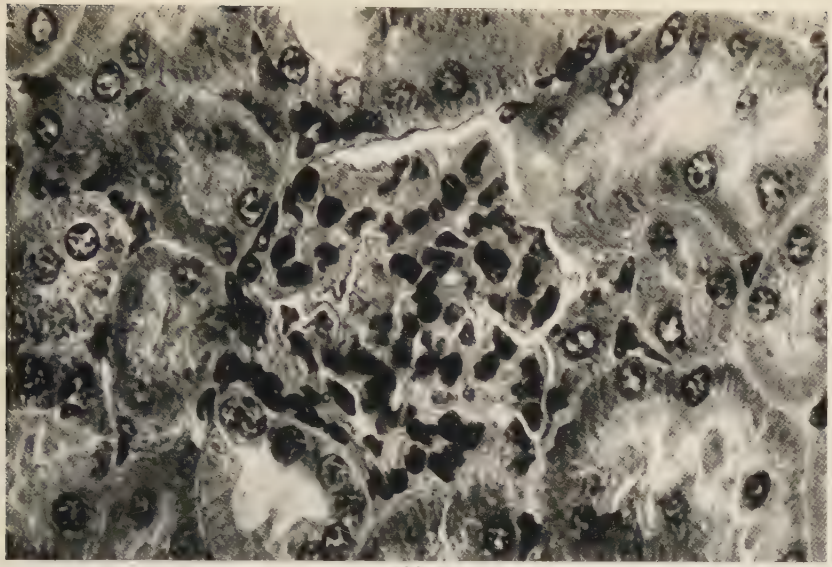

Abb. 5

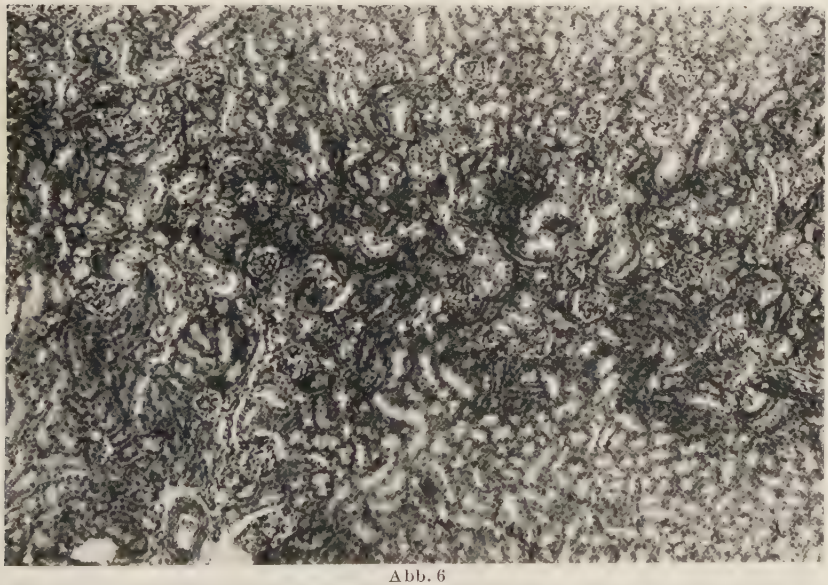

Abb. 6

Abb. 5 u. 6. Akute diffuse intracapilläre Glomerulonephritis 3 Wochen nach Injektion von Anti-C 57 × A-Placentaantikörpern in isologe C 57-Mäuse. (Trichromfärbung nach GOLDNER.) Vergrößerung etwa 75fach (Abb. 6), 300fach (Abb. 5)

diffuse intracapilläre Glomerulonephritis. Die Abb. 5 und 6 zeigen einen Nierenschnitt nach *passiver* Sensibilisierung durch Gabe von Antiplacenta-Antikörperserum.

Diskussion

Inzuchtmäuse des Stammes C 57 wurden aktiv gegen F_1 hybride C 57 × A-Placenten sensibilisiert. Die Bildung *homologer* Antiplacenta-Antikörper konnte nach den Methoden der passiven Hämagglutination nach Boyden, der Agardoppeldiffusion nach Ouchterlony sowie der Antikörpermarkierung nach Coons gesichert werden.

Im Hinblick auf die Fragestellung war die Reaktion der Mäuse-Antimäuseplacenta-Antikörper auf Mäusenieren, insbesondere auf solche des Mutterstammes C 57 von besonderem Interesse. Die kreuzweise Reaktion der erzeugten Antikörper gegen Nierenantigene konnte mit sämtlichen angegebenen Methoden nachgewiesen werden. Damit fanden die früheren Arbeiten von Seegal, Loeb u. Mitarb.[13,14], Wilken[19] und Steblay[17,18], die mit *heterologen* Antiplacentaseren eine kreuzweise Reaktion mit Nierenantigenen auslösten, eine Bestätigung bei Verwendung von *homologen* Seren. Die Antikörpermarkierung nach Coons zeigte, daß die Antiplacenta-Antikörper an den Glomerulumschlingen der Nieren abgelagert wurden.

Die aktive Sensibilisierung von Mäusen gegen homologe Placentaantigene unter Zusatz von komplettem Freundschen Adjuvans führte in allen 28 Fällen zu einer akuten diffusen intracapillären Glomerulonephritis, die sich in sechs untersuchten Fällen auch durch *passive* Überimpfung des Serums der erkrankten Tiere auf isologe Mäuse übertragen ließ.

Da die morphologischen Veränderungen der Nieren denen bei genuiner Schwangerschaftstoxikose beim Menschen gleichen, liegt die Vermutung nahe, daß bei Wegfall eines besonderen Schutzmechanismus während einer Schwangerschaft (Zerstörung der intraplacentaren Barriere durch Nekrosen) im mütterlichen Organismus Antikörper gegen den homologen fetalen Teil der Placenta gebildet werden, die durch kreuzweise Reaktion die Glomerulumcapillaren, aber auch nicht näher bestimmte Gewebe der Leber der Mutter schädigen. Bereits 1946 wurde von Seegal u. Loeb[14] die Möglichkeit der Ätiologie der Schwangerschaftstoxikose als Autoimmunkrankheit angenommen. Siegel[15] zeigte, daß bei Schwangerschaftstoxikosen eine deutliche Abhängigkeit der Placentainfarkte von der Schwere der Toxikose und noch mehr von der Dauer der Erkrankung besteht.

Unsere Untersuchungen nach dem Verfahren von Ouchterlony zeigten, daß Mäuse-Antiplacenta-Antikörper nicht nur gegen Placenta- und Nierenantigene, sondern auch in Übereckverbindungen, also gegen das gleiche Antigen (vermutlich Gefäßbindegewebe), der Leber von Tieren der Inzuchtstämme wie auch gegen ganze F_1-Feten reagierten.

Wir beabsichtigen, unsere Vermutung, daß genuine Schwangerschaftstoxikosen auf einen Immunmechanismus bei Zerstörung der intraplacentaren Barriere zurückzuführen sind, durch weitere Untersuchungen zu erhärten.

Zusammenfassung

Reinerbige C 57 Mäuse wurden gegen Placenten der F_1-Generation (C 57 × A-Kreuzung) sensibilisiert. Die Antiplacenta-Antikörper konnten durch die Hämagglutination nach Boyden, die Doppeldiffusion nach Ouchterlony und die Antikörpermarkierung nach Coons nachgewiesen werden.

Untersuchungen mit den angegebenen Methoden zeigten weiterhin eine Reaktion der Antiplacenta-Antikörper gegen homologe Nierenantigene. Die Ablagerung der fluoresceinmarkierten Antikörper erfolgte an den Glomerulumcapillaren homologer Nieren.

Die histologische Untersuchung der Nieren von aktiv und passiv immunisierten Versuchstieren zeigte Veränderungen, die typisch für die genuine Schwangerschaftstoxikose beim Menschen sind.

Aus den Ergebnissen wird die Vermutung wahrscheinlich, daß es sich bei der genuinen Schwangerschaftstoxikose um die Folgen einer Antigen-Antikörperreaktion des mütterlichen Organismus gegen Placentaantigene handelt.

In diese Theorie lassen sich nahezu alle klinischen Befunde einordnen. Bei unseren Untersuchungen handelt es sich um die ersten Schritte, diese Theorie zu beweisen. Weitere Versuche müssen durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

Summary

It has been demonstrated that in mice of inbred strains antiplacenta-antibodies are cross-reacting with homologous, isologous and autologous renal sites. By immunohistochemical methods it was detected that the antiplacenta-antibodies were fixed by glomerular capillaries.

Active and passive immunisation against inter-inbred placental tissue produced in all cases a diffuse membranous glomerulonephritis. These results suggest an autoimmune mechanism as cause in toxemia of pregnancy. Symptomatology and clinical findings of toxemia would agree with this theory.

Wir bedanken uns herzlich bei Herrn Prof. Dr. K. G. Ober und Herrn Priv. Doz. Dr. P. Dördelmann für ihre Hilfe bei der Beurteilung der gynäkologischen Probleme, bei Herrn Prof. Dr. K. Elster für die Begutachtung der histologischen Präparate und bei Herrn Prof. Dr. F. Scheiffarth und Herrn Dr. H. Warnatz für ihre Beratung bei der immunbiologischen Methodik.

Literatur

[1] Bevans, M., B. C. Seegal, and R. Kaplan: J. exp. Med. **102**, 807 (1955).
[2] Boyden, S. V.: J. exp. Med. **93**, 107 (1951).
[3] Coons, A. H.: Cytochemical Methods, Vol. 1. New York: Acad. Press 1958.
[4] — H. J. Creech, and R. N. Jones: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **47**, 200 (1941).
[5] — and M. Kaplan: J. exp. Med. **41**, 1 (1950).

[6] Götz, H., G. Berg u. F. Scheiffarth: Z. Immunol. Forsch. **114**, 72 (1957).
[7] Goldner, J.: Amer. J. Path. **14**, 237 (1938).
[8] Goldstein, G., J. S. Slizys, and M. W. Chase: J. exp. Med. **114**, 89 (1961).
[9] Haskova, V.: Folio biol. (Praha) **9**, 99 (1963).
[10] Ouchterlony, Ö.: Acta path. microbiol. scand. **32**, 231 (1953).
[11] — Progr. Allergy **5**, 1 (1958).
[12] — Aus: Immunochemical Approaches to Problems in Microbiology. Ed. M. Heidelberger and O. J. Plescia. Rutgers University Press 1960.
[13] Seegal, B. C., M. W. Hasson, E. C. Gaynor, and M. S. Rothenberg: J. exp. Med. **102**, 789 (1955).
[14] — and E. N. Loeb: J. exp. Med. **84**, 211 (1946).
[15] Siegel, P.: Zbl. Gynäk. **85**, 1325 (1963).
[16] Simmons, R. L., and P. S. Russel: Ann. N. Y. Acad. Sci. **99**, 717 (1962).
[17] Steblay, R. W.: Nature (Lond.) **30**, 1259 (1961).
[18] — J. Immunol. **88**, 434 (1962).
[19] Wilken, H.: Z. ärztl. Fortbild. **56**, 1290 (1962).

Priv.-Doz. Dr. H. Bünte u. cand. med. E. Mühe, 852 Erlangen, Krankenhausstr. 12, Chirurgische Universitätsklinik

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

Lebenslauf

Am 23. 5. 1938 wurde ich, Erich Mühe, als erster Sohn der Buchhändlerseheleute Karl und Friedl Mühe, in Bad Windsheim geboren.

Von 1944 bis 1948 besuchte ich die Volksschule, von 1948 bis 1958 das Gymnasium mit Oberrealschule Bad Windsheim.

Vor dem Studium, von 1958 bis 1959, leistete ich meine Wehrpflicht bei der Bundeswehr ab.

Vom Wintersemester 1959/60 bis zum Staatsexamen am 29. 3. 1966 studierte ich an der Universität Erlangen Medizin.

1965 erhielt ich den Nußbaum-Preis für wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiete der Chirurgie verliehen.

Seit dem 1. April 1966 bin ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen tätig.